



Eduardo Ortega Páez:
eortega_paez@hotmail.com

Flashes pediátricos AEpap

Cólico del lactante

E. Ortega Páez^a, D. Barroso Espadero^b

^aUGC Maracena. Distrito Metropolitano, Granada. España

• ^bPediatra. CS Cáceres-Mejostilla. Área Sanitaria de Cáceres, Cáceres. España.

INTRODUCCIÓN

El cólico del lactante o infantil (CL) es un síndrome conductual de etiología desconocida, que afecta a lactantes sanos, autolimitado a los cuatro primeros meses de vida, que se caracteriza por llanto inconsolable e irritabilidad, y que es vivido por los padres con gran angustia y desolación. Nuestro objetivo es actualizar los datos sobre etiología, diagnóstico y tratamiento, basados en las mejores pruebas. Para ello, se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, EMBASE, Cochrane Plus, Tripdatabase, Guíasalud y UpToDate con los descriptores “colic”, “infant”, “prevention and control”, “therapy”, “systematic”, “randomized controlled trial”, “meta-analysis”.

¿QUÉ ENTENDEMOS COMO CÓLICO DEL LACTANTE?

Debemos tener en cuenta que los patrones de llanto en los lactantes menores de dos meses presentan una alta variabilidad. Así, en un metaanálisis (MA) de 24 estudios de los diarios llevados a cabo por los padres, la media de llanto fue de 110 a 118 minutos/día en las primeras seis semanas con una disminución a 72 minutos a las 10-12 semanas (nivel de evidencia [NE] II).

Wessel, clásicamente, lo definió como la “regla del tres”: llanto que dura más de tres horas al día, más de tres días a la semana y que persiste más de tres semanas.

Los criterios de Roma III para trastornos gastrointestinales funcionales definen el CL así: lactantes de menos de cuatro meses de edad que presentan paroxismos de irritabilidad, nerviosismo o llanto, que se inician sin causa aparente, que duran tres horas o más al día por lo menos tres días a la semana por un periodo de al menos una semana con desarrollo ponderoestatural normal.

El llanto del lactante debe cumplir cuatro criterios:

- Paroxístico: cada episodio de “cólico” tiene un principio y un final claro y sin relación con lo que el niño estaba haciendo previamente.
- Cualitativamente diferente del llanto normal: suele ser un llanto más intenso y con tono más alto.
- Hipertonía: se produce una contracción tónica generalizada en salvas.
- Inconsolable: el lactante es imposible de consolar.

¿QUÉ DATOS HAY DE SU EPIDEMIOLOGÍA?

La prevalencia del CL es muy variable, se estima entre un 8 y un 40%. Esto se debe a la falta de cri-

terios diagnósticos utilizados, a las diferencias de diseño en los estudios, a las poblaciones estudiadas y a la subjetividad de las familias en la observación del llanto prolongado (solo el 35% de los lactantes clasificados como afectos de CL tenía criterios según los criterios de Wessel). No parece existir relación con edad gestacional, sexo, alimentación materna o artificial ni raza. Se han descrito asociaciones entre el CL y la insatisfacción de relación de los padres, percepción de los padres sobre el estrés, falta de confianza durante el embarazo, insatisfacción familiar (NE III). Existe una compleja interacción entre cólico y dinámica familiar, de modo que las familias afectas con lactantes con cólico presentan más problemas de estructura familiar, funcionamiento y estado afectivo que las que no lo tienen.

¿QUÉ SABEMOS DE SU ETIOLOGÍA?

Actualmente, la etiología del cólico del lactante es desconocida. Existen varios factores que se han propuesto que favorecerían la aparición de cólico del lactante, pero con escasas pruebas de su validez. Estos factores pueden dividirse en tres grandes grupos: gastrointestinales, biológicos y psicosociales:

- Factores gastrointestinales:

- Proteínas de leche de vaca (PLV). La participación de las PLV en el CL es controvertida. La evidencia de intolerancia a PLV, se basa en dos revisiones sistemáticas (RS) clásicas con MA de Garrison, *et al.* (2000) y Lucassen, *et al.* (1998), y otra más reciente de Hall, *et al.* (2012), que con algunas limitaciones metodológicas, concluyen que la sustitución de leche artificial por hidrolizado de caseína o soja y la administración de dieta hipoalérgica a la madre mejora significativamente la sintomatología (NE I).
- Intolerancia a la lactosa. La evidencia, aunque escasa, rebela el escaso papel de la lactosa en el cólico del lactante. Dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con escaso ta-

maño muestral y algunas debilidades metodológicas, realizados en 1996 y 1999 empleando adición de lactasa a la leche artificial y a la leche materna, no encontraron diferencias significativas en la duración del tiempo del cólico (NE II).

- Intolerancia a azúcares. La evidencia es escasa, soportada por un ECA en el que a los recién nacidos a los que se les suplementaba con una solución rica en fructosa presentaban malabsorción de hidratos de carbono y aumento significativo en tiempo de llanto en comparación con los que no la recibían (NE II).
- Inmadurez intestinal. Basada en que la inmadurez del recién nacido para absorber completamente la lactosa de la dieta produciría aumento de gas por fermentación de las bacterias colónicas y, a su vez, distensión abdominal y dolor, hecho que no ha llegado a probarse por excreción de hidrógeno espirado en los niños afectos de cólico (NE II-III).
- Motilidad intestinal. Existe evidencia limitada en un estudio de casos control y en uno prospectivo de aumento de motilina significativamente mayor en los lactantes con cólicos (NE III). Mientras que para el aumento de péptidos vasoactivos no se encontraron diferencias significativas (NE II).
- Microflora fecal. Se ha descrito que los lactantes con cólico presentan mayor nivel de *Klebsiella*, bacterias gram negativas anaerobias y *E. coli*, que los niños sin cólico. Un estudio descriptivo reciente con escaso tamaño muestral e importancia clínica incierta encuentra una disminución estadísticamente significativa de proteobacterias y bifidobacterias en niños con CL (NE III).
- Factores biológicos:
 - Técnicas de alimentación. Se ha descrito que tanto la sobrealimentación, como la subalimentación y el aumento de la deglución de aire podrían ser causa del CL, hechos no confirmados con estudios controlados.

- Desregulación de la actividad motora intestinal. Estudios experimentales encontraron que la movilidad intestinal presente ya en prematuros aumenta significativamente de forma paulatina durante los primeros meses, hecho probablemente ayudado por la alimentación. Es posible que una desregulación por inmadurez de un subgrupo de lactantes favorezca el CL, pero esto no ha sido confirmado con estudios controlados.
- Aumento de serotonina. Se han encontrado niveles de 5-OH-indolacético significativamente aumentados en niños con CL respecto a los controles, queda por aclarar su significación clínica.
- Tabaquismo materno. Se ha descrito que el tabaquismo materno durante el embarazo está asociado a mayor riesgo de cólico del lactante (*odds ratio* [OR] ajustada: 2,21 [1,24-3,92]) (NE II). Más recientemente, en un trabajo retrospectivo se observó que los niños de las madres fumadoras durante el embarazo tenían mayor riesgo de CL (OR: 1,3 [1,2-1,4]), Sin embargo, las que habían dejado de fumar con el nacimiento del niño estaban en el límite de la significación estadística (OR: 1,6; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,0-2,5), tampoco hubo diferencias significativas en los hijos de los padres fumadores ajustando por madres fumadoras (NE III). Los mismos autores en la misma cohorte en otra publicación encuentran asociación entre el CL y el peso al nacimiento menor de 2000 g (OR: 1,7; IC 95%: 1,3-2,1), y la edad gestacional menor de 32 semanas en el límite de la significación estadística (OR: 1,6; IC 95%: 1,0-2,5) (NE III).
- Otros. Recientemente, se ha descrito en un estudio caso-control la asociación de CL con la presencia de *H. pylori* en heces de recién nacidos, queda por saber su significación clínica (NE II).
- Factores psicosociales. Se cree que el comportamiento del niño puede predisponer al CL. En este sentido, los niños más tranquilos que se

desarrollan en un entorno saludable tendrían un efecto protector para el cólico. En el sentido contrario, la hipersensibilidad de la respuesta del niño al dolor y ante los estímulos externos, el estrés familiar, la depresión postparto y las alteraciones en la dinámica familiar potenciarían el CL (NE II-III). Se ha descrito que cuando los padres modifican el comportamiento ante la presencia de cólico del niño mediante asesoramiento de respuestas más eficaces disminuye en una hora de media el llanto de sus hijos. En un ECA de tamaño muestral pequeño se encontró que el apoyo a los padres fue más eficaz que la exclusión de las PLV al lactante y a las madres (NE II).

En resumen, podemos decir que la causa del cólico del lactante es desconocida, que probablemente su etiología sea una interacción compleja de varios factores predisponentes como hábitos alimentarios, ciertos alimentos como las proteínas de la leche de vaca, la microflora intestinal y la exposición a la nicotina materna. Todo ello sobre un subgrupo de lactantes predispuestos que podrían tener una desregulación intestinal o dismotilidad, con una respuesta hipersensible al medio que les rodea.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL CÓLICO DEL LACTANTE?

No existen pruebas complementarias ni estudios analíticos que nos puedan dar el diagnóstico de cólico del lactante. En el momento actual, el diagnóstico es retrospectivo, puesto que debe permanecer la clínica cierto tiempo (tres semanas en los criterios clásicos de Wessel y una semana en los criterios de ROMA III) y por exclusión de otras causas de llanto prolongado en el lactante.

- Datos fundamentales para la anamnesis:
 - ¿Cuándo y cómo se produce el llanto, y cuánto tiempo dura? En el CL, el llanto se produce de forma súbita, no relacionado con la alimentación ni con ninguna actividad que realice el lactante, con una duración de más de tres horas al día, sin aerocolia y con deposiciones normales.

- ¿Qué hacen los padres cuando el lactante llora? Pueden existir técnicas que hagan calmar al niño (en cuyo caso no sería CL), o inadecuadas o perjudiciales para el niño en caso de CL (mostrar irritabilidad con el niño, dar alimentación cada vez que llora).
- ¿Qué toma, cómo es el ritmo intestinal y cuáles son los patrones de sueño del lactante? En el CL, el niño puede tomar tanto leche materna como artificial, los patrones de sueño no difieren con el lactante normal y el ritmo intestinal es normal.
- ¿Cómo se alimenta el lactante? Se debe descartar la subalimentación, que no es causa del CL, no así la sobrealimentación que se ha descrito como posible causa.
- ¿Cómo afecta a la dinámica familiar el llanto del niño? La interacción del CL y la dinámica familiar es muy compleja. Es posible que la causa del CL sea la alteración de la dinámica o viceversa.
- ¿A qué atribuyen los padres el llanto del niño? Es bueno que los padres nos cuenten que causas del llanto temen. Debemos informar de la benignidad y la autolimitación de los síntomas. Para ello, es bueno dar una hoja de instrucciones, explicando los síntomas y las medidas que se deben tomar.
- Datos fundamentales en la exploración:
 - Exploración completa por órganos y aparatos.
 - Registro de somatometría con valores de referencia para edad, sexo y edad gestacional.

Una relación de los posibles diagnósticos diferenciales del llanto prolongado se presenta en la **Tabla 1**.

¿QUÉ EVIDENCIAS HAY SOBRE EL TRATAMIENTO?

A pesar de que existen multitud de trabajos y publicaciones sobre el CL, las recomendaciones terapéuticas están basadas en un escaso nivel de evi-

Tabla 1. Causas de llanto prolongado en el lactante

Generales
<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos: pseudoefedrina • Oculares: cuerpo extraño, glaucoma, erosión corneal • ORL: otitis media, congestión nasal • Dermatológicas: imperdible abierto en la piel, torniquete de pelo, dedo o pene
Digestivas
<ul style="list-style-type: none"> • Invaginación intestinal • Estreñimiento • Gastroenteritis aguda • Fisura anal • Hernia inguinal • Reflujo gastroesofágico • Vólvulo
Genitourinarias
<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera meato uretral • Torsión testículo/ovario
Esqueléticas
<ul style="list-style-type: none"> • Fracturas • Osteomielitis
Neurológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis • Traumatismo craneal
Cardiológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Fallo cardiaco • Taquicardia paroxística supraventricular • Origen anómalo de la arteria coronaria

ORL: otorrinolaringológicas.

dencia, bien sea por validez metodológica o por escaso tamaño muestral. Sería recomendable realizar nuevos estudios controlados para solventar estas deficiencias.

- Tratamientos con modificación de la dieta:
 - Hidrolizados proteicos. Datos procedentes de una RS con MA (número necesario a tratar [NNT]=6) y ECA (NNT=4; IC 95%: 2-11), no exentos de sesgos y debilidades metodológicas, apoyan que los hidrolizados de caseína podrían ser eficaces (NE I). De todas formas, sería deseable realizar ECA con buenos diseños para poder dar pautas más exactas.
 - Fórmulas de soja. En una RS con MA de dos ECA, de baja calidad metodológica por sesgos en el cegamiento, se encontró que los niños que tomaban soja respecto a los que tomaban fórmula artificial tenían menos

- horas de llanto (NNT=2) [NE I]. No existen datos de efecto comparado entre los preparados de soja y los hidrolizados proteicos. Serían necesarios más estudios para dar pautas correctas. Además, en los lactantes menores de seis meses las fórmulas de soja no son adecuadas para garantizar una adecuada nutrición, no siendo recomendables a esta edad.
- Se han ensayado las fórmulas parcialmente hidrolizadas junto con galactooligosacáridos, fructooligosacáridos y ácido palmítico en posición beta en ECA. El resultado fue una disminución del llanto de 1,4 días y 1,7 días a la semana, a los 7 y 14 días, respectivamente, comparado con los que tomaban fórmula artificial estándar. Estos resultados deben de interpretarse con cautela por la gran cantidad de pérdidas en el seguimiento (más del 30% en cada grupo), la escasa magnitud del efecto y el corto espacio de seguimiento de los participantes. Esto hace que su uso no sea recomendable en el momento actual.
 - Enriquecimiento de fibra en la dieta. Basado en la hipótesis etiológica, no confirmada, de que el CL es parecida al síndrome de intestino irritable, se ha estudiado la adición de fibra en la dieta (RS), no encontrándose efecto beneficioso (NE I).
 - Dieta hipoalergénica a las madres lactantes. Existe evidencia de escasa calidad (ECA con debilidades en la metodología o escaso tamaño muestral) de que la supresión de PLV a las madres de lactantes con CL mejoran la sintomatología. En un ECA, el llanto de los niños de las madres que se suprimieron las PLV disminuyó un 37% (IC 95%: 18-56), tamaño del efecto muy discreto, pues supone la disminución de una hora de llanto en 48 horas. Parece que la dieta hipoalergénica podría ser más eficaz en la madres con antecedentes de dermatitis atópica (NE II).
 - Otros tratamientos. El intento de modificación del contenido de lactosa de la leche, bien sea por adición de lactasa a la leche, o por exclusión de la lactosa en la misma en leche, no han sido eficaces (NE I). La adición de sacarosa se ha visto que podría disminuir por tiempo muy limitado el llanto del cólico (NE II).
 - Técnica de alimentación. En un estudio prospectivo, con muestreo no aleatorio y realizado para valorar otras variables de resultado, se encontró menor porcentaje, estadísticamente significativo, de CL entre las madres que vaciaban totalmente un pecho en cada toma respecto a las que vaciaban los dos pechos (NE III).
 - En varios ECA y RS se ha comprobado que llevar a los lactantes erguidos en arneses no es eficaz para el tratamiento del CL, pero puede disminuir la ansiedad de los padres (NE I).
 - Modificación de la estimulación del lactante. Estudios de alta calidad metodológica no avallan que el cambio o la alternancia de la estimulación del lactante mediante uso del chupete, paseos en coche, paseos en carrito, natación, sean eficaces (NE I). Los estudios realizados con la disminución de la estimulación son escasos; en uno se encontró una disminución del cólico del 43% respecto a los controles. Sin embargo, existieron sesgos en cuanto al registro de los datos por subjetividad y en la inclusión de los pacientes (NNT=2) (NE I).
 - Extractos de hierbas. Se ha comunicado la eficacia mediante ECA comparado versus placebo, de la eficacia de té (NNT=3), infusión de manzanilla, verbena, regaliz, hinojo y melisa (reducción del cólico en 31%), extracto estandarizado llamado Colimil® de *Matricariae recutita* (manzanilla alemana), *Foeniculum vulgare* (hinojo semilla) y *Melissa officinalis* (bálsamo de limón) con reducción a la semana del cólico del 35%. No se han comunicado efectos indeseables. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que la valoración está hecha en cortos espacios de tiempo (una o dos semanas de tratamiento), y sería importante ver los resultados a más largo plazo.

- Homeopatía. No existe evidencia de que su uso sea eficaz en estudios controlados. Existe la creencia de que los productos homeopáticos son benignos para la salud humana porque contienen cantidades mínimas para causar daño; pues bien, se han comunicado episodios aparentemente letales por su contenido en alcohol, etanol, propanol y pentanol.
- Probióticos. Se han descrito dos ECA con placebo estudiando la eficacia de *Lactobacillus reuteri* en lactantes con CL y lactancia materna exclusiva: el primero (2010) encuentra un NNT=4 (IC 95%: 2-21) y el segundo, más recientemente (2013), un NNT=2 (IC 95%: 2-3) a los 21 días de tratamiento; pero la falta de estandarización en el preparado, en dosis y en tiempo nos hace ser cautelosos. Una reciente RS no encuentra que las fórmulas suplementadas con probióticos o simbióticos sean eficaces (NE I). En el momento actual no hay base para recomendar este tratamiento. Serían necesarios más estudios controlados para establecer una estandarización adecuada de dosis y la seguridad de estos suplementos.
- Fármacos. En una RS de tres ECA sobre dicitolomina se observó una reducción del cólico del lactante en los niños tratados comparados con placebo (NNT=3), pero con una tasa de efectos adversos como apneas y convulsiones del 8%. En un ECA se ensayó la metilescopolamina sin ninguna eficacia.
- Otros tratamientos. Se han ensayado el masaje abdominal, la manipulación espinal y la osteopatía craneal sin encontrar claros beneficios (NE I).

De todo lo anteriormente expuesto, ante un niño con cólico del lactante se pueden dar las siguientes recomendaciones:

- Ante la presencia de un lactante con cólico del lactante que perturba la vida familiar o que causa gran angustia familiar:
 - Si toma leche artificial. Se puede ensayar un tratamiento con hidrolizado de proteínas dos semanas; si no es eficaz, retirar (grado de recomendación [GR] A).
 - Si toma leche materna. Se puede ensayar retirar los lácteos a la madre, asegurando el aporte de vitamina D y calcio durante dos semanas; si no es eficaz, retirar (GR B).
 - En ambos casos, se puede utilizar la disminución de la estimulación (GR C).
- No se recomienda el uso de probióticos, prebióticos, remedios homeopáticos, tratamientos herbolarios, dicitolomina, metilescopolamina, leche pobre en lactosa, ni preparados de soja (GR C).

¿EXISTEN ALGUNOS ESTUDIOS SOBRE PRONÓSTICO A LARGO PLAZO?

Los datos disponibles son de estudios descriptivos; muchos de ellos con resultados contradictorios y de bajo nivel de calidad.

Algunos estudios longitudinales han encontrado que las rabietas y los trastornos de conducta son más frecuentes en los niños con CL (NE III). En cuanto a los problemas de sueño posteriores y las alteraciones de la dinámica familiar, arrojan resultados contradictorios (NE III). No se ha evidenciado asociación entre el CL y el asma o la atopía, pero sí con la aparición posterior de dolor abdominal recurrente (NE III). No existen datos fiables de asociación entre CL y nivel cognitivo a los cinco años de edad (NE III). Recientemente, se ha descrito una prevalencia mayor de migrañas en niños con antecedentes de CL en un estudio retrospectivo de baja calidad metodológica (NE III).

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

CL: cólico del lactante • ECA: ensayo clínico aleatorizado • GR: grado de recomendación • IC 95%: intervalo de confianza del 95% • MA: metaanálisis • NE: nivel de evidencia • NNT: número necesario a tratar • OR: odds ratio • PLV: proteínas de leche de vaca • RS: revisiones sistemáticas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E. The effect of fennel (*Foeniculum Vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med*. 2003;9:5-8.
- Baker J, Berseth CL. Postnatal change in inhibitory regulation of intestinal motor activity in human and canine neonates. *Pediatr Res*. 1995;38:133.
- Buñuel Álvarez JC, Guarch Ibáñez B, Llerena Santa Cruz E. En niños con cólico del lactante los probióticos no parecen disminuir la duración del llanto. *Evid Pediatr*. 2011;7:3.
- Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee. Infantile colic: Is there a role for dietary interventions? *Paediatr Child Health*. 2011;16:47-9.
- Colina DJ, Roy N, Heine RG, Hosking CS, Brown J, Speirs B, *et al*. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;116:E709-15.
- de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131: e550-8.
- Dobson D, Lucassen PL, Miller JJ, Vlieger AM, Prescott P, Lewith G. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD004796.
- Garrison MM, Chistakis A. A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*. 2000;106: 184-95.
- Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:128-37.
- Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:886-92.
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiou J. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130:1519-26.
- Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Gubbels JW, Van Eijk JTM, Van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic. *BMJ*. 1988;316: 1563-9.
- Milidou I, Henriksen TB, Jensen MS, Olsen J, Sondergaard C. Nicotine replacement therapy during pregnancy and infantile colic in the offspring. *Pediatrics*. 2012;129:e652-8.
- Milidou I, Henriksen T, Jensen M, Olsen J, Sondergaard C. Intrauterine nicotine exposure, birth weight, gestational age and the risk of infantile colic. Does central nervous system development play a role in infantile colic? *Neurology*. 2012;78:1.
- Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Symbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J*. 2012;4:11-81.
- Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127:720-33.
- Rautava P, Helenius H, Lehtonen L. Psychosocial predisposing factors for infantile colic. *BMJ*. 1993;307: 600.
- Reijneveld SA, Brugman E, Hirasings RA. Infantile colic: maternal smoking as potential risk factor. *Arch Dis Child*. 2000;83:302.
- Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, Riviere S, *et al*. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA*. 2013;17;309(15): 1607-12.
- Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmaso P, Cavallo F, *et al*. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60:1304-10.
- Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, *et al*. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526-33.
- Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005;19:335.
- Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013;162(2):257-62.
- Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr*. 1993;122:650.
- Wolke D, Samara M, Alvarez Wolke M. Meta-analysis of fuss/cry durations and colic prevalence across countries: Proceedings of the 11th International Infant Cry Research Workshop, June, 2011, The Netherlands.